

**PRODUCTION OF 2'-DEOXY-BETA-CYTIDINE DERIVATIVE**

Patent Number: JP2000327693  
Publication date: 2000-11-28  
Inventor(s): TANIGAWA HIROHARU; KOMATSU HIRONORI; KONO TOSHIYUKI; ASANO TAMOTSU; FUKAZAWA NOBUYUKI  
Applicant(s):: MITSUI CHEMICALS INC  
Requested Patent: ☐ JP2000327693 (JP00327693)  
Application Number: JP19990142453 19990521  
Priority Number (s):  
IPC Classification: C07H19/06  
EC Classification:  
Equivalents:

---

**Abstract**

---

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain the subject compound useful as an antiviral agent or the like in a high  $\beta$ -isomer selectivity in a high yield by condensing a specific bis(trialkylsilyl)cytosine derivative with a halogenodeoxyribofuranose derivative under a specific condition.

**SOLUTION:** This method for producing 3',5'-disubstituted-2'-deoxy- $\beta$ -cytidine derivative of formula IV comprises reacting a bis(trialkylsilyl)cytosine derivative of formula I [R1, R2 are each a trialkylsilyl; X is H, a halogen, a (halogen-substituted) 1 to 4C alkyl or a 2 to 4C alkenyl] with a 1- $\alpha$ -halogeno-2-deoxy ribofuranose derivative of formula III [R4, R5 are each a 1 to 4C alkyl, a 5 to 8C cycloalkyl, a (substituted) phenyl or the like; Y is a halogen] in the presence of an amine of formula II [R3 is a 1 to 4C alkyl or an alkylsilyl; (n) is 0 to 3] in an aprotic solvent such as diethylether. Therein, the compound of formula III is gradually added for 0.5 to 5 hr.

---

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号  
特開2000-327693

(P 2 0 0 0 - 3 2 7 6 9 3 A)

(43) 公開日 平成12年11月28日 (2000.11.28)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード (参考)
C07H 19/06		C07H 19/06	4C057
// C07B 61/00	300	C07B 61/00	300 4H039
C07F 7/18		C07F 7/18	A 4H049

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願平11-142453	(71) 出願人	000005887 三井化学株式会社 東京都千代田区霞が関三丁目2番5号
(22) 出願日	平成11年5月21日 (1999.5.21)	(72) 発明者	谷川 広晴 千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式 会社内
		(72) 発明者	小松 弘典 千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式 会社内
		(72) 発明者	河野 敏之 千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式 会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2'-デオキシ-β-シチジン誘導体の製造方法

(57) 【要約】

【課題】 β体選択率の高い2'-デオキシ-β-シチジン誘導体の製造方法の提供。

【解決手段】 シトシン誘導体を反応系中でビス(トリアルキルシリル)シトシン誘導体とし、単離することなく、アミン類存在下、非プロトン性溶媒中で、1-α-ハロゲノ-2-デオキシリボフラノース誘導体と特定の時間をかけて縮合反応させる。

【効果】 2'-デオキシ-β-シチジン誘導体及びその塩をβ選択的かつ高収率で得ることができる。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(1) [化1]

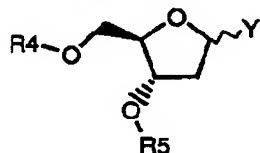
【化1】



(1)

(R3)<sub>n</sub>NH(3-n)

(式中、R3は炭素数1から4のアルキル基、アルキルシリル基を表し、nは0から3の整数を表す。) で示さ



(2)

(式中、R1およびR2は独立してトリアルキルシリル基を表し、Xは水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1から4のアルキル基、炭素数2から4のアルケニル基を表す。) で示されるビス(トリアルキルシリル) シトシン誘導体を、非プロトン性溶媒中、下記一般式(2) [化2]

【化2】

れるアミン類の存在下に下記一般式(3) [化3]

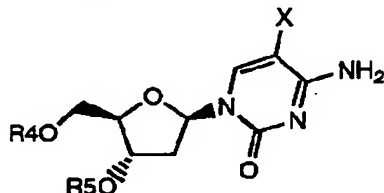
【化3】

(3)

(式中、R4及びR5は独立して、炭素数1から4のアルキル基、炭素数5から8のシクロアルキル基、ハロゲン原子または炭素数1から4アルキル基で置換されていてもよいフェニル基、ハロゲン原子または炭素数1から4のアルキル基で置換されていてもよいベンジル基、炭素数1から4の脂肪族アシル基、ハロゲン原子または炭素数1から4のアルキル基または炭素数1から4のアルコ

キシ基で置換されていてもよい芳香族アシル基、トリアルキルシリル基、フラニル基、ピラニル基を表し、Yはハロゲン原子を表す。) で示される1-α-ハロゲノ-2-デオキシリボフラノース誘導体と縮合させて下記一般式(4) [化4]

【化4】



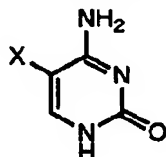
(4)

(式中、R4、R5、及びXは前記と同一の意味を表す。) で示される3', 5'-ジ置換-2'-デオキシ-β-シチジン誘導体を製造する際に、ビス(トリアルキルシリル) シトシン誘導体へ1-α-ハロゲノ-2-デオキシリボフラノース誘導体を0.5時間から5時間かけて

添加して反応させることを特徴とする3', 5'-ジ置換-2'-デオキシ-β-シチジン誘導体の製造方法。

【請求項2】 一般式(5) [化5]

【化5】



(5)

(式中、Xは前記と同一の意味を表す。) で表わされるシトシン誘導体と一般式(6) [化6]

【化6】

(R6)<sub>n</sub>NH(3-n)

(6)

(式中、R6はトリアルキルシリル基を表し、Xは前記と同一の意味を表す。) で示されるアルキルシリルアミン類と反応させてビス(トリアルキルシリル) シトシン誘導体とし、これを単離することなくそのまま1-α-ハロゲノ-2-デオキシリボフラノース誘導体と反応させることを特徴とする請求項1に記載の3', 5'-ジ置

換-2'-デオキシ-β-シチジン誘導体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、各種抗ウイルス剤、抗ガン剤、抗クロン病剤および抗リュウマチ剤として開発されつつあるアンチセンスDNAおよび後天性免疫不

全症候群の治療薬として知られている2', 3'-ジデオキシ-β-シチジンの原料として有用な化合物である2'-デオキシ-β-シチジン誘導体の製造方法に関する。

#### 【0002】

【従来の技術】従来、2'-デオキシ-β-シチジン誘導体の製造方法として、以下の方法が知られている。

(1) 天然に存在するデオキシリボ核酸(DNA)を酵素分解して2'-デオキシ-β-シチジン誘導体を得る方法。

(2) 3, 5-ビス(置換ベンゾイルオキシ)-2'-デオキシ-D-リボシルクロリドとN-アシルシトシン水銀塩を縮合してα体/β体=約1/1の混合物を合成し、次いでβ体を分離後、保護基を外して2'-デオキシ-β-シチジン誘導体を得る方法[Journal of the American Chemical Society, Vol. 83, 4066 (1961)]。

(3) シチジンの2'-位の水酸基を脱オキシ反応して2'-デオキシ-β-シチジン誘導体を得る方法[Journal of the American Chemical Society, Vol. 105, 4059 (1983)]。

(4) 3, 5-ビス(置換ベンゾイルオキシ)-2'-デオキシ-D-リボシルクロリドとビス(トリメチルシリル)シトシンを有機アミン存在下に縮合してα体/β体=約9/91の混合物を合成し、次いでβ体を再結晶により分離後、保護基を外して2'-デオキシ-β-シチジン誘導体を得る方法[特開平2-17198、およびChemistry Letters, 1989, 235 (1989)]。

#### 【0003】

【発明が解決しようとする課題】前記の2'-デオキシ-β-シチジン誘導体の製造方法のうち、(1)の天然DNAを酵素分解する方法は、原料を魚類の精巣などに頼っておりその入手に制約があると共に、分解時に生成する化学的な性質の類似した他の核酸アミンからの分離精製が困難であるため工数が掛かり大量製造には不向きである。また(2)の水銀を用いる方法は、α体/β体=約1/1の混合物しか得られず目的生成物の収率が悪い。また、有害な水銀を用いるため工業的製造方法として適切ではない。さらに(3)のシチジンを脱オキシ反応して製造する方法は、高価な触媒存在下に取り扱いの危険な水素ガスを用いるため工業的製造方法として適さな

い。また(4)のビス(トリメチルシリル)シトシンを用いる方法は、空気中の水分で容易に分解し活性を失うビス(トリメチルシリル)シトシンを単離し精製する必要がある上、比較例1に示したように、その後実施した追試験ではα体/β体=約1/4.5とβ体選択率が低く、実用に供しうるβ体まで精製するためにはロスが大きき再結晶などによる精製を繰り返す必要があるため、結果として単離収率が低くなり効率が悪く工業的製法として適さない。

【0004】このように従来法では、原料が天然物に頼っているため大量製造に向きでなかったり、中間体として有害な水銀化合物を使用したり、空気中の水分と容易に反応して分解する化合物を使用して取り扱いが困難であったり、反応のβ体選択率が悪く精製に更なる工数が要し効率が悪かったりと、効率的な工業的な製法に適した方法は存在していなかった。

#### 【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは前記課題を解決して、2'-デオキシ-β-シチジン誘導体を、β体選択率良くかつ高収率で工業的に容易に製造できる方法について検討を重ねた。

【0006】この結果、ビス(トリアルキルシリル)シトシン誘導体をアミン類存在下、非プロトン性溶媒中において、1-α-ハロゲノ-2'-デオキシリボフラノース誘導体と縮合反応させる際に、ビス(トリアルキルシリル)シトシン誘導体への1-α-ハロゲノ-2'-デオキシリボフラノース誘導体の添加を特定の時間で行うことにより反応させると、驚くべきことに、β体選択率の高い生成物が得られることを見出した。(α体/β体=約1/13(β体選択率93%以上))。また、反応原料であるビス(トリアルキルシリル)シトシン誘導体は、相当するシトシン誘導体とアルキルシリルアミン類とを反応後、単離精製することなくそのまま1-α-ハロゲノ-2'-デオキシリボフラノース誘導体との反応に利用できることを見出した。これにより、β体選択率の高い3', 5'-ジ置換-2'-デオキシ-β-シチジン誘導体をさらに簡略化して製造することが可能となり、本発明を完成したものである。すなわち本発明は、

【1】下記一般式(1)【化7】

【0007】

【化7】

(1)



【0008】(式中、R1およびR2は独立してトリアルキルシリル基を表し、Xは水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1から4の

アルキル基、炭素数2から4のアルケニル基を表す。)で示されるビス(トリアルキルシリル)シトシン誘導体を、非プロトン性溶媒中、下記一般式(2)【化8】

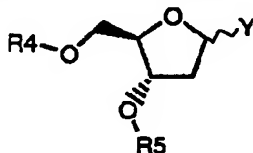
【0009】



【化8】

(2)

【0010】（式中、R3は炭素数1から4のアルキル基、アルキルシリル基を表し、nは0から3の整数を表す。）で示されるアミン類の存在下に下記一般式（3）



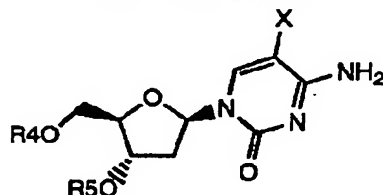
(3)

【0012】（式中、R4及びR5は独立して、炭素数1から4のアルキル基、炭素数5から8のシクロアルキル基、ハロゲン原子または炭素数1から4アルキル基で置換されていてもよいフェニル基、ハロゲン原子または炭素数1から4のアルキル基で置換されていてもよいベンジル基、炭素数1から4の脂肪族アシル基、ハロゲン原子または炭素数1から4のアルキル基または炭素数1か

ら4のアルコキシ基で置換されていてもよい芳香族アシル基、トリアルキルシリル基、フラニル基、ピラニル基を表し、Yはハロゲン原子を表す。）で示される1- $\alpha$ -ハロゲノ-2-デオキシリボフラノース誘導体と縮合させて下記一般式（4）【化10】

【0013】

【化10】



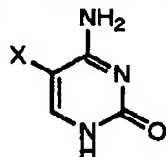
(4)

【0014】（式中、R4、R5、及びXは前記と同一の意味を表す。）で示される3', 5'-ジ置換-2'-デオキシ- $\beta$ -シチジン誘導体を製造する方法であり、ま

た、【2】一般式（5）【化11】

【0015】

【化11】



(5)

【0016】（式中、Xは前記と同一の意味を表す。）で表わされるシトシン誘導体と、一般式（6）【化12】

【0017】

【化12】



(6)

【0018】（式中、R6はトリアルキルシリル基を表し、Xは前記と同一の意味を表す。）で示されるアルキルシリルアミン類と反応させてビス（トリアルキルシリル）シトシン誘導体とし、これを単離することなくそのまま1- $\alpha$ -ハロゲノ-2-デオキシリボフラノース誘導体と反応させることを特徴とする【1】に記載の3', 5'-ジ置換-2'-デオキシ- $\beta$ -シチジン誘導体の製造方法である。

【0019】

【発明の実施の形態】一般式（1）において、R1およびR2で示されるトリアルキルシリル基としては、トリメチルシリル基、ジメチルエチルシリル基、1-ブチルジメチルシリル基、トリエチルシリル基およびトリイソ

プロピルシリル基などを例示することができるが、トリメチルシリル基が特に好ましい。一般式（1）においてXで示されるハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子を例示することができるが、塩素原子が特に好ましい。炭素数1から4のアルキル基とはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、1-ブチル基を例示することができるが、メチル基が特に好ましい。ハロゲン原子で置換された炭素数1から4のアルキル基とはクロロメチル基、ジクロロメチル基、トリフルオロメチル基を例示することができるが、トリフルオロメチル基が特に好ましい。炭素数2から4のアルケニル基とはビニル基、プロベニル基を例示することができるが、ビニル基が特に好ましい。

【0020】一般式(2)で示されるアミン類としては、アンモニア、トリエチルアミン、ヘキサメチルジシラザン、ビス(1-ブチルジメチルシリル)アミン、ビス(ジメチルエチルシリル)アミン、ビス(トリエチルシリル)アミンおよびビス(トリイソプロピルシリル)アミンなどを例示することができるが、ヘキサメチルジシラザンが特に好ましい。

【0021】本反応の反応溶媒である非プロトン性溶媒としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、およびジオキサンなどのエーテル類、*n*-ペンタン、*n*-ヘキサン、およびシクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、およびハロゲン化ベンゼンなどの芳香族炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、およびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、またはアセトニトリルなどを例示することができるが、なかでも、クロロホルム、ジクロロメタン、および1,2-ジクロロエタンが特に好ましい。

【0022】一般式(3)中のR4およびR5で表される炭素数1から4のアルキル基としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、1-ブチル基を例示することができるが、メチル基が特に好ましい。炭素数5から8のシクロアルキル基としてはシクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基を例示することができるが、シクロヘキシル基が特に好ましい。ハロゲン原子で置換されたフェニル基としてはクロロフェニル基、ブromoフェニル基を例示することができるが、クロロフェニル基が特に好ましい。炭素数1から4アルキル基で置換されたフェニル基としてはトルイル基、キシリル基を例示することができるが、トルイル基が特に好ましい。炭素数1から4のアルキル基で置換されたベンジル基としてはメチルベンジル基、エチルベンジル基、ハロゲンで置換されたベンジル基としてはクロロベンジル基、ブromoベンジル基を例示することができるが、メチルベンジル基が特に好ましい。また、炭素数1から4の脂肪族アシル基としてはアセチル基、プロピオニル基を、炭素数1から4のアルキル基で置換された芳香族アシル基とはトルオイル基、エチルベンゾイル基を、ハロゲン原子で置換された芳香族アシル基とは4-クロロベンゾイル基、3-クロロベンゾイル基、2-クロロベンゾイル基を、炭素数1から4のアルコキシ基で置換された芳香族アシル基とはメトキシベンゾイル基を例示することができるが、反応時の安定性、操作性、および結晶性の観点から芳香族アシル基を使用することが好ましく、ベンゾイル基、トルオイル基、4-クロロベンゾイル基、3-クロロベンゾイル基、2-クロロベンゾイル基、およびメトキシベンゾイル基などが好ましい。

【0023】一般式(6)で示されるアルキルシリルアミン類としては、ヘキサメチルジシラザン、ビス(ジメ

チルエチルシリル)アミン、ビス(1-ブチルジメチルシリル)アミン、ビス(トリエチルシリル)アミン及びビス(トリイソプロピルシリル)アミンなどを例示することができるが、ヘキサメチルジシラザンが特に好ましい。本発明の3', 5'-ジ置換-2'-デオキシ-β-シチジン誘導体の製造は、非プロトン性溶媒に溶解したビス(トリアルキルシリル)シトシン誘導体に、さらにアミン類を溶解し、これに非プロトン性溶媒に溶解した1-α-ハロゲノ-2-デオキシシリボフラノース誘導体を徐々に添加することにより行われる。この際、ビス(トリアルキルシリル)シトシン誘導体の溶液に1-α-ハロゲノ-2-デオキシシリボフラノース誘導体の溶液を時間をかけて徐々に添加することが3', 5'-ジ置換-2'-デオキシ-β-シチジン誘導体のβ体選択率を高めるのに重要である。ここで、添加および反応に要する時間とは、添加に要する時間と反応に要する時間の合計を意味するのではなく、添加してなおかつ反応させる時間を意味し、添加時間の終了は反応時間の終了を意味する。本反応は、大きな発熱を伴うものではないので、非常に短い時間内に、添加及び反応を終了することができる。しかしながら、短時間に滴下を行った場合には、β体選択率が低い結果に終わってしまい、後工程の精製が非効率的になる。すなわち、ビス(トリアルキルシリル)シトシン誘導体の溶液への1-α-ハロゲノ-2-デオキシシリボフラノース誘導体の溶液を0.5時間から5時間の範囲で、さらに好ましくは1.5時間から4時間の範囲で、徐々に時間をかけて添加して反応させることが必要である。添加及び反応時間が0.5時間以下では、β体選択率が低く、後に続く精製工程が非効率的となる。一方、添加および反応時間が5時間以上では、β体選択率がそれ以上高くなることはなく、却って時間的な面で非効率となる。

【0024】1-α-ハロゲノ-2-デオキシシリボフラノース誘導体に対するビス(トリアルキルシリル)シトシン誘導体の使用量は、0.75倍モルから1.5倍モルが好ましく、なかでも1倍モルから1.3倍モルがさらに好ましい。1-α-ハロゲノ-2-デオキシシリボフラノース誘導体に対するビス(トリアルキルシリル)シトシン誘導体の使用量が0.75倍モル以下ではβ体選択率が低く、1.5倍モル以上ではβ体選択率がそれ以上向上せず、反応器容積効率が低くかつ未反応原料の廃棄または回収をしなければならない等の不都合が生じる。

【0025】縮合時に共存させるアミン類の量は、1-α-ハロゲノ-2-デオキシシリボフラノース誘導体に対して0.5倍モルから1.5倍モルの範囲が好ましく、なかでも0.75倍モルから1.3倍モルが好ましい。縮合時に共存させるアミン類の量が1-α-ハロゲノ-2-デオキシシリボフラノース誘導体に対して0.5倍モル以下ではβ体選択率が低く、1.5倍モルβ体選択率

がそれ以上向上せず、反応器容積効率が低くかつ廃棄または回収しなければならないアミン類量が増加する。ビス(トリアルキルシリル)シトシン誘導体を非プロトン性溶媒に溶解した溶液に1- $\alpha$ -ハロゲノ-2-デオキシリボフラノース誘導体を徐々に装入するときの反応温度としては、30℃から50℃までが好ましい。反応温度が30℃以下では $\beta$ 体選択率が低く、50℃以上では不安定なビス(トリアルキルシリル)シトシン誘導体の分解が生じ、回収、精製などの後工程で不都合が生じる。

【0026】反応原料であるビス(トリアルキルシリル)シトシン誘導体としては、単離精製したものを使用しなくても、相当するシトシン誘導体とアルキルシリルアミン類と反応させてビス(トリアルキルシリル)シトシン誘導体とし、これを単離することなくそのまま、または非プロトン性溶媒に溶解後1- $\alpha$ -ハロゲノ-2-デオキシリボフラノース誘導体と反応させることもできる。空気中の水分に不安定なビス(トリアルキルシリル)シトシン誘導体を直接取り扱うこともなく分解を抑制でき、原料の有効利用が可能で、かつ、回収、精製などの後工程の効率を高めることができる。

【0027】この場合には、アルキルシリルアミン類以外のアミン類を共存アミン類として使用してもよいが、ビス(トリアルキルシリル)シトシン誘導体の合成に用いるアルキルシリルアミン類を用いるのが好ましい。また、縮合時に共存させるアミン類の必要量は、シトシン誘導体とアルキルシリルアミン類とを反応してビス(トリアルキルシリル)シトシン誘導体を合成する際に予め加えておくことができる。すなわち、アルキルシリルアミン類を溶媒としてビス(トリアルキルシリル)シトシン誘導体の合成を行うのが好ましい。ビス(トリアルキルシリル)シトシン誘導体は、相当するシトシン誘導体とアルキルシリルアミン類とを硫酸アンモニウムを触媒として、合成することができる。原料の種類にも依るが、80℃から150℃の範囲で、0.5時間から10時間で反応が完結する。

【0028】縮合反応によって得られる若干の $\alpha$ 体を含む3', 5'-ジ置換-2'-デオキシ- $\beta$ -シチジン誘導体を再結晶などの精製手段によって $\beta$ 体含量を99%以上に高めることができる。再結晶による精製に使用する溶媒は、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、イソブタノール、および $n$ -ブタノールなどのアルコール類、酢酸メチル、酢酸エチルおよび酢酸ブチルなどのエステル類、 $n$ -ペンタン、 $n$ -ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタンおよびオクタンなどの炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルムおよび1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトンおよびメチルイソブチルケトンなどのケトン類などがあげられるが、これらに限定されるものではない。さらには、上記溶媒

の内の2種あるいは3種類を任意の比率で混合した溶媒の使用できる。好ましくはメタノール、エタノール、およびイソプロパノールであり、さらに好ましくメタノールまたはエタノールであるが、これらに限定されるものではない。

【0029】精製した3', 5'-ジ置換-2'-デオキシ- $\beta$ -シチジン誘導体は、保護基の脱離反応を行い、1- $\alpha$ -ハロゲノ-2-デオキシリボフラノース誘導体から78%の高い反応収率で3', 5'-ジヒドロキシ- $\beta$ -シチジン誘導体を得ることができる。

【0030】得られた3', 5'-ジヒドロキシ- $\beta$ -シチジン誘導体は、さらに必要に応じて生理的に許容される塩にすることができる。ここで、3', 5'-ジヒドロキシ- $\beta$ -シチジン誘導体の塩としては、フッ化水素酸、塩酸、臭化水素酸、リン酸、および硫酸などの無機酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、および安息香酸などの有機酸などが例示される。

【0031】

【実施例】以下において、実施例と比較例及び参考例を挙げて本発明を説明する。

【参考例1】

ビス(トリメチルシリル)シトシンの製造

窒素置換した反応器に、シトシン5.8g(52ミリモル)、硫酸アンモニウム0.017g(0.17ミリモル)およびヘキサメチルジシラザン26.3g(156ミリモル)を仕込み攪拌下120℃にて加熱還流した。120℃に到達後約1時間で全溶するので、還流温度でさらに2時間加熱攪拌した。その後、減圧下60℃で未反応のヘキサメチルジシラザンを留去し、ビス(トリメチルシリル)シトシン11.3g(44.2ミリモル)を得た。シトシン基準の収率は85%であった。

【実施例1】

3', 5'-ビス(4-クロロベンゾイル)-2'-デオキシシチジンの製造

窒素置換した反応器に、蒸留精製したのビス(トリメチルシリル)シトシン3.3g(5.0ミリモル)、ヘキサメチルジシラザン1.6g(13ミリモル)、およびクロロホルム150mLを装入した。この溶液を室温(40℃)にて攪拌しながら、3, 5-ビス(4-クロロベンゾイル)-2-デオキシ- $\alpha$ -D-リボフラノシルクロリド5.0g(純度85.5%, 10ミリモル)のクロロホルム溶液150mLを2時間で装入し反応を行った。反応終了後、0℃から5℃に冷却し、水120mLを30分で滴下装入したのち、反応液から有機層を分離し、水、1.3%重曹水、および水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧下溶媒を40℃以下で溜去し、減圧乾燥して、粗3', 5'-ビス(4-クロロベンゾイル)-2'- $\beta$ -デオキシシチジン5gを得た。3, 5-ビス(4-クロロベ

ンゾイル) - 2-デオキシ- $\alpha$ -D-リボフラノシルクロリドを基準とする収率は100%であった。また $\alpha$ 体: $\beta$ 体比を高速液体クロマトグラフ法(逆相カラム、溶離液:水/アセトニトリル、検出波長:254nm)で分析した結果 $\beta$ 体選択率は93%であった。この生成物の $\beta$ 体含有量を99%以上にするためには、再結晶による精製が1回必要であり、再結晶収率は90%、反応から通した単離収率は90%であった。

#### [実施例2]

3', 5'-ビス(トリメチルシリル)-2'-デオキシシチジンの製造

窒素置換した反応器に、シトシン5.8g(52ミリモル)、硫酸アンモニウム0.017g(0.17ミリモル)およびヘキサメチルジシラザン26.3g(156ミリモル)を仕込み攪拌下120℃にて加熱還流した。120℃に到達後約1時間で全溶するので、還流温度でさらに2時間加熱攪拌した。窒素雰囲気下、この反応器に、クロロホルム680mLとヘキサメチルジシラザン6.66g(39.6ミリモル)を加え40℃にて攪拌しながら、3, 5-ビス(4-クロロベンゾイル)-2'-デオキシ- $\alpha$ -D-リボフラノシルクロリド20.0g(純度85.5%、39.9ミリモル)のクロロホルム溶液680mLを1.5時間かけて滴下装入後、0℃から5℃まで冷却し、この温度で水480mLを30分かけて滴下装入した。反応液から有機層を分離し、水、1.3%重曹水、および水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧下溶媒を40℃以下で溜去した後、減圧乾燥して、粗3', 5'-ビス(4-クロロベンゾイル)-2'- $\beta$ -デオキシシチジンを20g得た。3, 5-ビス(4-クロロベンゾイル)-2'-デオキシ- $\alpha$ -D-リボフラノシルクロリドを基準とする収率は100%であった。また、 $\beta$ 体選択率は93%であった。本生成物は1回の再結晶で $\beta$ 体含有率99%以上になり、再結晶収率90%、反応からの通した単離収率は90%であった。

#### [比較例1]

3', 5'-ビス(4-クロロベンゾイル)-2'-デオキシシチジンの製造[特開平2-17198に記載の方法の追試]

窒素置換した反応器に、蒸留精製したのビス(トリメチルシリル)シトシン3.3g(5.0ミリモル)、ヘキサメチルジシラザン1.6g(13ミリモル)、およびクロロホルム150mLを装入した。この溶液を40℃にて攪拌しながら、3, 5-ビス(4-クロロベンゾイル)-2'-デオキシ- $\alpha$ -D-リボフラノシルクロリド5.0g(純度85.5%、10ミリモル)の脱水クロロホルム溶液150mLを0.1時間で装入し、さらに同温にて2時間攪拌した後反応を行った。その後、0℃から5℃に冷却し、水120mLを30分で滴下装入したのち、反応液から有機層を分離し、水、1.3%重曹

水、および水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧下溶媒を40℃以下で溜去し、減圧乾燥して、粗3', 5'-ビス(4-クロロベンゾイル)-2'- $\beta$ -デオキシシチジン5gをえた。3, 5-ビス(4-クロロベンゾイル)-2'-デオキシ- $\alpha$ -D-リボフラノシルクロリドを基準とする収率は88%であった。また、 $\beta$ 体選択率は82% [ $\alpha$ 体/ $\beta$ 体=約1/4.5]であり実施例1に比較して低かった。この生成物の $\beta$ 体含有量を99%以上にするためには、再結晶による精製が3回必要であり、再結晶収率は45%、反応から通した単離収率は36%であった。

#### [実施例3]

添加時間を0.5時間とする以外はすべて実施例1と同様に行った。3, 5-ビス(4-クロロベンゾイル)-2'-デオキシ- $\alpha$ -D-リボフラノシルクロリドを基準とする収率は88%で、 $\beta$ 体選択率は91%であった。

[実施例4] 添加時間を5時間とする以外はすべて実施例1と同様に行った。3, 5-ビス(4-クロロベンゾイル)-2'-デオキシ- $\alpha$ -D-リボフラノシルクロリドを基準とする収率は88%で、 $\beta$ 体選択率は92%であった。

[実施例5] 添加時間を10時間とする以外はすべて実施例1と同様に行った。3, 5-ビス(4-クロロベンゾイル)-2'-デオキシ- $\alpha$ -D-リボフラノシルクロリドを基準とする収率は88%で、 $\beta$ 体選択率は90%であった。

[参考例2] 3', 5'-ビス(4-クロロベンゾイル)-2'- $\beta$ -デオキシシチジンの精製(エタノールからの再結晶法)

実施例1で製造した粗3', 5'-ビス(4-クロロベンゾイル)-2'- $\beta$ -デオキシシチジンをエタノールから再結晶法により精製し、 $\beta$ 体選択率99.7%まで精製した。

#### [参考例3]

2'-デオキシ- $\beta$ -シチジンの製造

メタノール1500mLを反応器にとり0℃から5℃でアンモニアガスを装入し0℃から5℃の飽和アンモニア/メタノールを調製した。同温にて攪拌しながら、実施例1で製造した3', 5'-ビス(4-クロロベンゾイル)-2'-デオキシ- $\beta$ -シチジンを装入し、同温で2時間さらに室温にて15時間攪拌した。得られた反応液を、減圧下30℃以下でメタノールを溜去しながらアンモニアガスを回収した。得られた固体に酢酸エチルと水の混液に溶解し、この水層を分離、さらに酢酸エチルで洗浄後、40℃以下で水を溜去し、さらに50℃以下で減圧乾燥し2'-デオキシ- $\beta$ -シチジン12gを収率92%で得た。

融点:199℃~202℃(分解)

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):3380, 3200, 2935, 1655, 1615, 1480, 1405, 13



00, 1280, 1095, 1050, 955, 940, 790, 715

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CD<sub>3</sub>OD,  $\sigma$ ): 2.07~2.17 (1H, m), 2.32~2.40 (1H, m), 3.69~3.95 (2H, m), 3.93 (1H, dd), 4.33~4.38 (1H, m), 4.86 (4H, bs), 8.9 (1H, d), 6.25 (1H, t), 7.98 (1H, d)

比旋光度: +57.2° (C=2, 水, 25℃)

【参考例 4】

2'- $\beta$ -デオキシシチジン塩酸塩の製造

実施例 1 で製造した 3', 5'-ビス (4-クロロベンゾイル) -2'-デオキシ- $\beta$ -シチジンを、参考例 3 と同様の操作によってアンモニア性メタノールで処理して、保護基である 4-クロロベンゾイル基を脱離した後、濃塩酸を加えて粗 2'-デオキシ- $\beta$ -シチジン塩酸塩とする。これを水-メタノールから再結晶して 2'-デオキシ- $\beta$ -デオキシシチジン塩酸塩を収率 82% で得た。

融点: 161℃~165℃

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3380, 2935, 1720, 1660, 1275, 1080, 1050, 845, 715

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, D<sub>2</sub>O,  $\sigma$ ): 2.35~2.45 (2H, m), 3.64~3.90 (2H, m), 0.2~4.07 (1H, m), 4.15~4.65 (1H, m), 2.1~6.25 (2H, m), 8.08 (1H, d)

比旋光度: +57.0° (c=2, 水, 20℃)

【0032】

【発明の効果】本発明によれば、ビス (トリアルキルシリル) シトシン誘導体を単離することなくアミン類存在下、非プロトン性溶媒中で、1- $\alpha$ -ハロゲノ-2'-デオキシリボフラノース誘導体と特定の反応条件で縮合反応させることにより、 $\beta$ 体選択率の高い 2'-デオキシ- $\beta$ -シチジン誘導体を、容易な取り扱いで製造できる。これにより、精製の単離収率の向上と工数の削減が可能となった。

フロントページの続き

(72)発明者 浅野 保

千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式会社内

(72)発明者 深澤 信幸

千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式会社内

Fターム(参考) 4C057 AA03 BB02 BB05 DD01 LL17

LL19

4H039 CA42 CF40

4H049 VN01 VP01 VP02 VQ02 VQ20

VQ77 VR23 VR41 VS02 VS20

VS57 VS59 VT48 VU06 VU36

VW01